

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

1072

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Roland COMTE

Ancien Interne provisoire des Hôpitaux de Paris

Né le 17 Septembre 1909, à SHAWININGHAM FALLS (Canada)

Le 4-4' Di-Hydroxy- α -B-
di-Ethyl-Stilbène

Substance œstrogène synthétique

Président : M. VILLARET, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

1075

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A NNEE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Roland COMTE

Ancien Interne provisoire des Hôpitaux de Paris

Né le 17 Septembre 1909, à SHAWININGHAM FALLS (Canada)

Le 4-4' Di-Hydroxy- α -B-
di-Ethyl-Stilbène

Substance œstrogène synthétique

Président : M. VILLARET, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de neuro-chirurgie
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.
 ROUVIERE.
 Leon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DESRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ADAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-
 LAVASTINE
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE.
 CLERC.
 LEREBoulLET.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 LEVY-SOLAL.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 VILLARET.
 TROISIER.
 MATHIEU.
 Clovis VINCENT.
 LAUBRY.
 N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.

R. UNIV.

BIBLIOTHEEK

LEIDEN

II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 FENARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD Et. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). .. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique
 FUNCK- Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE Guy. ... Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.

MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.).	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD.....	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-	
CHAILLEY-		LEMAIRE..	Parasitologie.
BERT	Physiologie.	LE LORIER ...	Obstétrique.
HEITZ-BOYER..	Pathologie chirurgicale.	SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.
		VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCO	
BRULE		CADENAT	
CHABROI.....		GATELLIER ...	
DONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR- VAL-	} Clinique obstétricale	ECALLE	} Clinique obstétricale
LERY-RADOT..		METZGER	
SEZARY			

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MA FEMME

A MON ONCLE,

LE MEDECIN-COLONEL FRANCIS COMTE

Directeur du Service de Santé à Oran

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET

*Professeur de Clinique Propédeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Broussais*

Qui m'a fait l'honneur de prési-
der cette thèse.

En témoignage de ma très pro-
fonde reconnaissance et de mon
respectueux attachement.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL JEAN DES CILLEULS
Directeur du Service de Santé

En témoignage de ma profonde
gratitude et de mon respectueux
dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS DEVRAIGNE
Accoucheur de l'Hôpital Lariboisière

En remerciement de l'enseignement clinique qu'il m'a donné.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-A. HUET

En reconnaissance de sa contribution à ce travail.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBE (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE.

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ MARTIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR TOURAINE.

MONSIEUR LE DOCTEUR FAROY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BOULIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR ESCALIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET.

MONSIEUR LE DOCTEUR MAINGOT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOCQUOT.

MONSIEUR LE DOCTEUR MONOD.

Internat Provisoire :

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN RAVINA.

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE.

A MESSIEURS LES DOCTEURS BUQUET, SEGUY-BITH

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT RICARD

LE 4-4' DI-HYDROXY- α - β -DI-ETHYL-STILBÈNE

Substance œstrogène synthétique

INTRODUCTION

Avec la découverte de GIRARD, le problème des hormones semblait résolu. Toutefois, les récents travaux de Dodds et de son école remettent en cause toute la spécificité structurelle des hormones œstrogènes.

En effet, la synthèse du di-éthyl-stilbène vient de bouleverser les notions acquises. Ce produit, chimiquement différent des folliculines, en possède sensiblement toutes les propriétés, et présente sur elles le double avantage d'être actif par voie buccale et d'être plus facilement accessible aux malades.

Dès son apparition, le D.E.S. a soulevé de nombreuses controverses, parfois assez animées (1, 2, 3).

Actuellement, le recul semble suffisant pour que l'on puisse faire une synthèse critique de la question, basée sur un certain nombre d'observations expérimentales et cliniques.

HISTORIQUE

Dès 1936, DODDS (4) découvrait que les propriétés œstrogènes n'étaient pas essentiellement liés au noyau phénantrénique. Une simple combinaison comme le 4-4' di-hydro-di-phényle présentait une activité œstrogène déjà complète.

L'anol (p.-hydroxy-propényl-benzol), plus actif encore, constituait un nouveau progrès et égalait dans son activité l'œstrone (5). Mais on put bientôt soupçonner que l'activité œstrogène était liée à des impuretés accompagnant ce produit (6). En effet, l'extraction chloroformique de l'anol donnait un produit cristallisé plus actif que l'anol lui-même et cette activité semblait devoir être attribuée à des polymères de ce corps (7).

Parmi ces polymères, on a isolé le di-hydroxy-di-phényl-stilbène qui est un di-mère de l'anol (di-anol) et l'intérêt capital de cette découverte réside dans l'importance œstrogène de la double liaison dans la chaîne latérale du phénol (8, 9). Une esthérification du produit précédent par deux radicaux éthyliques nous donne alors le di-éthyl-stilbène appelé par DODDS : di-éthyl-stilboestrol, dont les propriétés œs-

trogènes sont poussées à leur plus haut degré (10, 23).

Ses dérivés : di-acétate et di-propionate de stilbœstrol ont une action moins brutale mais plus prolongée (11). Enfin, le di-méthyl-di-éthyl-stilbœstrol mérite une attention spéciale du fait que son activité œstrogène se prolonge pendant plusieurs mois (12).

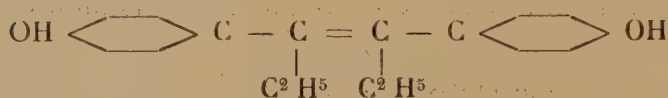
Actuellement, le produit expérimenté en clinique pour tenter de remplacer les folliculines est de di-éthyl-stilbœstrol et ses dérivés, di-acétate et di-propionate.

D'autres produits tels que le 4-4' di-hydroxy-di-phényl-héxadiène ou les séries di et tri-phényl-éthyléniques sont encore en cours d'étude et non employés en clinique (14, 15, 16, 17, 18, 19).

Il est infiniment probable que l'activité œstrogène de certaines boues thermales (20), ou de certaines lignites (21), doit être attribuée à la présence de composés analogues au stilbœstrol plus qu'à celle de dérivés phénantréniques. De même, certaines huiles végétales telles que l'huile d'anis ou d'eucalyptus doivent leur activité à la présence d'anéthol (22). C'est d'ailleurs de ce produit que Dobbs est parti pour réaliser la synthèse du stilbœstrol.

PHARMACOLOGIE

Le di-éthyl-stilbène :



est une substance cristalline, blanche, dont le point de fusion est de 167° à 168° ; elle est insoluble dans l'eau, mais se dissout dans les solvants des lipoides (chloroforme, éther, etc...), les graisses, les solutions alcalines faibles. Le D.E.S. ne doit donc pas être attaqué par le suc gastrique normal et il se résorbe dans les milieux alcalins de l'intestin.

Les sels du D.E.S. (di-acétate et di-propionate) sont saponifiés au niveau du duodénum en cas d'administration *per os* ou par les estérases hématiques en cas d'administration parentérale.

La saponification du di-propionate est plus lente que celle du di-acétate ; c'est dire que l'action de ce dernier sera plus précoce mais aussi plus fugitive. La durée d'action est donc maximum pour le di-propionate, moindre pour le di-acétate et égale à l'œstradiol pour le di-éthyl-stilbène.

L'élimination se fait uniquement par le système urinaire. Elle débute dès la saponification du produit et continue pendant deux à quatre jours. On ne retrouve finalement dans les urines que le quart ou la moitié des doses administrées. Il n'y a pas d'élimination intestinale du di-éthyl-stilbène (24).

BASES EXPERIMENTALES

Les recherches expérimentales qui servent de base à l'étude de l'action physiologique du di-éthyl-stilbène prouvent que ce corps donne schématiquement chez l'animal les mêmes réponses que l'œstrone.

Cependant, il faut souligner que les travaux les plus récents montrent une dissociation dans l'action du *D.E.S.* En effet, l'action sur certains organes n'est pas forcément parallèle à l'action des hormones phénantréniques (MORICARD). Tantôt le *D.E.S.* a une action manifestement supérieure à l'œstrone, d'autres fois l'action est égale et parfois même inférieure aux folliculines.

I. — Action sur le tractus génital des animaux

ACTION ŒSTROGÈNE.

Elle est nettement démontrée (4, 25, 26, 27).

Par voie sous-cutanée, avec des doses de 0,3 γ chez le rat ovariectomisé, on obtient un œstrus de 3 à 5 jours.

Le test d'Allen Doisy est positif avec une dose de D.E.S. trois fois moindre qu'avec la dose seuil d'œstrone.

Par voie buccale, on obtient une réponse avec des doses de 1 γ , et dans ce cas, le D.E.S. est environ 25 fois plus actif que l'œstrone.

ACTION SUR L'UTÉRUS.

Elle se caractérise par l'accroissement progressif de l'organe. Suivant les doses et la durée d'administration, on obtient des réponses différentes :

— 1 gamma produit une hypertrophie du myomètre.

— 50 gammas, une hypertrophie du myomètre et de l'endomètre.

— Avec 200 gammas, on observe : une hypertrophie monstrueuse de l'endomètre avec hypersécrétion massive distendant l'utérus, contrastant avec l'amin-cissement du myomètre (DODDS [26], MORICARD [28]).

ACTION SUR LE VAGIN.

Chez les rongeurs castrés, l'œstrus vaginal suit rapidement l'administration du D.E.S. Le vagin se kératinise et se mucifie : on constate des frottis d'activité génitale, le bouchon muqueux apparaît et ces femelles castrées acceptent le mâle.

D'autre part, chez les animaux impubères, le vagin s'ouvre (test de DOISY-CURTISS positif) (24, 25, 26).

Le D.E.S. administré par voie vaginale donne des

réponses beaucoup plus rapides à des doses moitié moindres que par voie buccale et douze fois plus faibles que d'œstrone (27, 29).

Enfin, les biopsies en série de rates castrées montrent la transformation de l'épithélium atrophique en un épithélium riche en glycogène (fonctionnel).

ACTION SUR L'OVAIRE.

Comme les folliculines, le D.E.S. déprime la fonction ovarienne et peut à la longue faire diminuer le poids de cette glande. On observe parfois des images scléreuses.

PRODUCTION D'UN CYCLE ARTIFICIEL.

Comme l'œstrone, le D.E.S. sensibilise l'endomètre à l'action de la progestérone. En effet, l'administration successive de 100 γ de D.E.S. et de 2 mgr. de progestérone créent chez la lapine impubère un endomètre pré-gravidique (24, 30).

INHIBITION DE L'EFFET DE LA PROGESTÉRONNE ET INTERPRÉTATION DE LA GESTATION.

L'effet abortif du D.E.S. par voie buccale a été étudié par PARKES, DODDS, NOBLE (31). Une étude comparative entre le nouvel œstrogène phénantrénique, l'éthyl-œstradiol, actif lui aussi par voie buccale, permet de faire les constatations suivantes :

0 mgr. 75 de D.E.S. ou de E.O. équilibre 0 mgr. 6 de progestérone.

1 mgr. 5 à 3 mgr. de D.E.S. annihilent l'action de cette dose de progestérone. L'implantation de l'ovule fécondé devient impossible. Chez les lapines la gravidité est interrompue avec résorption du fœtus avec des doses de 1 mgr. de D.E.S. donné les treizième, quatorzième, quinzième jours après la fécondation. Le dix-septième jour, tous les embryons sont résorbés. L'effet serait lié à l'inhibition de l'action protectrice du corps jaune.

ACTION SUR LES GLANDES MAMMAIRES.

Le développement de la glande mammaire et du mamelon chez le cobaye impubère est obtenu par le D.E.S. (19), mais, selon Dobbs, l'œstrone serait cinq fois plus active (26). En clinique cependant on obtient des résultats analogues à l'œstrone (32). Comme le benzoate d'œstradiol, le D.E.S. supprime la réponse du jabot du pigeon à la prolactine. Il inhibe la lactation chez le rat dès le deuxième jour à des doses de 3 mgr. Enfin, fait intéressant : chez la vache (33), après implantation d'un cristal de D.E.S. sous la peau on observe une augmentation dans le lait du résidu lipoïdique et non lipoïdique (en particulier du lactose), ce qui contredit la théorie de FRÉMERY (34) qui supposait que le D.E.S. donnait une sécrétion colostrale.

DÉTERMINATION DU SEXE.

GAARENSTROOM (35) démontre que dans la recherche du déterminisme du sexe, on obtient le même ré-

sultat avec 300 γ de D.E.S. que DANTCHAKOFF (36) avec 25 γ d'œstrone. Il n'eut jamais de mâle, obtint 82 à 89 % de femelles et 16 à 18 % d'intersexués.

WOLFF (42), expérimentant sur l'embryon de poulet, conclut lui aussi à l'action féminisante du D.E.S. du point de vue qualitatif, abstraction faite de certaines différences dans la réaction des canaux de MÜLLER).

ACTION ANTI-MASCULINE.

Comme les hormones femelles, le D.E.S. inhibe l'action des hormones androgènes. Par le D.E.S., MUHLBOCK (37) empêche la croissance de la crête du chapon, obtient la féminisation de son plumage, retarde la croissance de la crête du coq entier. Chez la souris mâle on obtient des effets identiques à l'œstrone : atrophie des testicules, interruption de la lignée spermatique, diminution des vésicules séminales dont la paroi devient fibreuse ; métaplasie épidermoïde totale de l'épithélium vésiculaire. La lumière de la glande est remplie de squames cornés (38).

Telles sont les réactions du D.E.S. sur le tractus génital. Deux faits essentiels : contrairement à la folliculine, le D.E.S. ne possède aucune potentialité androgène, de plus toutes ses actions sont réversibles par la progestérone.

II. — Autres effets pharmacodynamiques

Outre ses propriétés œstrogènes et son action anti-masculine qui forment la base de l'emploi du D.E.S., celui-ci présente quelques propriétés pharmacodynamiques secondaires (24) :

Au début de l'administration il fait comme les folliculines diminuer la consommation d'oxygène, mais si l'on continue, cette consommation revient à la normale. Ce même phénomène se reproduit lorsque l'on observe les accidents d'intolérance. L'animal présente un certain degré d'anorexie et un ralentissement de la croissance pondérale (LOESER). Ces effets paraissent devoir être attribués à une inhibition de l'anté-hypophyse.

Chez le chat, 0 mgr. 5 intraveineux abaisse la tension artérielle, mais ne modifie par la respiration.

Il produit des vaso-dilatations capillaires, ce qui justifie son emploi dans diverses affections artérielles (60).

L'utérus et l'intestin isolés plongés dans de fortes concentrations de D.E.S. n'ont plus de contractions péristaltiques.

Il faut en outre noter que le D.E.S. présente une affinité particulière pour le sympathique, ce qui, pour certains, expliquerait les effets vaso-moteurs dont le with-drawal-bleeding.

III. — Différence de l'action du D.E.S. et des folliculines

Lors de l'expérimentation avec le D.E.S., on peut constater des hémorragies utérines et intestinales, ce que l'on ne rencontre pas avec la folliculine. Là encore, ces troubles disparaissent lorsqu'on continue le traitement. D'autre part, contrairement à la folliculine, le D.E.S. n'exerce aucune action sur la thyroïde : on sait, en effet, que l'injection intra-utérine de folliculine excite la thyroïde par la formation d'une substance thyroïdienne (LOESER, 24).

IV. — Essais de toxicité

Ce qu'il faut entendre par essais de toxicité, c'est non seulement la recherche de la dose maxima pouvant être supportée par l'animal, mais aussi les troubles divers qu'entraînent les doses subléthales.

Dose massive unique : Chez le lapin, 30 à 50 mgr. par kg. et par voie intraveineuse provoquent la mort en une à deux minutes après des convulsions, ce qui équivaldrait en clinique à un gramme de D.E.S. environ.

Les souris sont plus résistantes, elles supportent un mgr. par gramme et ne meurent qu'avec des doses supérieures.

Doses fortes et prolongées : Les expériences (LOE-

SER, 24) ont porté sur des rats recevant un mgr. par jour. Chez les animaux sacrifiés de 12 à 53 jours après expérimentations, on trouve les lésions organiques suivantes :

Les surrénales : sont augmentées de volume, le cortex est hyperémié avec des hémorragies capillaires en foyers. La vidange lipoïdique est totale. Fait curieux : on ne trouve ces hémorragies que chez les animaux qui ont reçu une administration orale. Les mêmes effets sont d'ailleurs produits par l'intoxication folliculinique (24).

Le foie, au contraire, est surchargé de graisse. Il a une teinte jaune.

Le rein présente des lésions ictériques paraissant secondaires aux lésions hépatiques ; on trouve de l'urobiline dans les urines (LACASSAGNE, 38).

Chez le chien, le D.E.S., comme l'œstradiol, produit à forte dose une anémie expérimentale (39).

Les doses employées pour ces essais sont massives, on ne saurait donc faire un rapprochement avec celles employées en clinique qui peuvent provoquer des phénomènes d'intolérance dont nous parlerons plus loin.

V. — Pouvoir tumorigénétique

On connaît les travaux désormais classiques de LACASSAGNE sur la production d'adénocarcinome mammaire par la folliculine. Le D.E.S., étudié également

par LACASSAGNE (38), reproduit ces tumeurs dans des conditions expérimentales bien définies : emploi de souris mâles d'une lignée (R 3), spécialement prédisposée à la carcinogénèse mammaire, les femelles présentant spontanément ces lésions. Les doses de D.E.S. sont inférieures de moitié à celles d'œstrone et les tumeurs apparaissent plus rapidement. En moyenne, 50 γ et 100 jours pour le D.E.S. contre 50 γ et 180 jours pour l'œstrone. De même, LIPSCHUTZ et VARCAS (43) ont pu reproduire avec le D.E.S. des fibromatoses utérines et extragénitales, tout comme avec l'œstrone.

Cependant, tant pour la carcinogénèse que pour la fibromatome, les doses employées sont relativement énormes. En effet, le stilbœstrol par voie sous-cutanée est approximativement 3 fois plus actif que l'œstrone (corps utilisés pour ces expériences) (VARAMONT, 44). Le D.E.S. aurait donc, toutes proportions gardées, un pouvoir tumorigène moindre que l'œstrone (ERRHARDT, KRAMANN et SCHEAEFER, 45).

MODE D'ACTION

Il semble bien que comme pour toutes les hormones, le D.E.S. subit, lors de sa pénétration dans l'organisme, une liaison avec un support organique de constitution encore inconnue qui pourrait être un protide et dont la présence activerait ce corps (WILSTATTER, 46), la spécificité d'action tant des folliculines que du D.E.S. dépendrait surtout de ce support organique. Le mode d'action du D.E.S. est probablement double. Il exerce une action directe sur le tractus génital (utérus et vagin). D'autre part, il agit indirectement sur les glandes génitales primaires par le relai hypophysaire.

1. — Action directe sur le tractus génital

Il provoque, comme nous l'avons vu :

- la croissance utérine ;
- la kératinisation du vagin ;
- la maturation de la vulve.

Pour KELLAR et SUTHERLAND (47), l'hémorragie utérine est avant tout un phénomène vasculaire local, pas

nécessairement lié à l'état de l'endomètre ; ainsi l'hémorragie peut survenir avec un endomètre de pré-ovulation, pré-menstruel ou atrophique. On ne sait pas encore si la cause de l'hémorragie est une fonction du lobe antérieur ou est due à quelque action locale de folliculine (48). Elle peut être simplement le résultat de quelque altération dans la vascularisation pelvienne et utérine, comme il arrive après l'excision du plexus hypogastrique supérieur ou après section expérimentale de la moelle.

2. — Action indirecte sur le tractus génital

Le D.E.S. agit indirectement sur les glandes génitales primaires par le relai hypophysaire (40).

En effet, nous croyons pouvoir affirmer que la clé de l'action endocrinienne du D.E.S. est l'hypophyse.

Divers travaux viennent consolider cette hypothèse (49). Ainsi NOBLE et IACOBSEN (40, 41, 50) montrent que chez les rats gonadectomisés, le D.E.S. fait disparaître les cellules de castration et rend à l'hypophyse son aspect d'activité génitale.

En outre, chez le rat entier, le D.E.S. supprime tout comme l'œstradiol la sécrétion gonadotrope antéhypophysaire (51). C'est à la suppression de cette sécrétion que serait dû l'atrophie ovarienne ou testiculaire. Les ovaires prennent un aspect fibreux et hypofonctionnel net.

La suppression du D.E.S. fait reparaître la fonction hypophysaire et gonadique.

Il semble d'ailleurs que cette action du D.E.S. sur l'antéhypophyse soit dissociée car les autres fonctions de cette glande ne subissent aucune altération locale. En particulier, il n'y a ni diminution de la thyroéostimulation et de la surrénostimulation, ni trouble du métabolisme de l'eau (40).

Toutefois, il y a arrêt de croissance staturale et pondérale (51) et inhibition de la sécrétion lactée (33).

Enfin, chez le mâle, le D.E.S. inhibe la croissance des organes sexuels secondaires (prostate), vésicules séminales, etc...).

Il semble qu'à petites doses, un demi à un mgr. par jour, le D.E.S. excite l'antéhypophyse comme semble en témoigner la reviviscence des greffes ovariennes (MORICARD, 52).

Durée d'action comparée du D.E.S. (11, 55).

PAR VOIE ORALE :

La durée d'action du D.E.S. est environ :

Egale à celle de l'œstrone ;

Egale à celle du benzoate d'œstradiol.

La durée d'action de l'acétate et du dipropionate est deux fois plus longue que celle du D.E.S.

PAR VOIE SOUS-CUTANÉE :

La durée d'action du di-propionate de D.E.S. est deux fois plus longue que celle de l'acétate de D.E.S., celle de cet acétate est deux fois plus longue que

celle du D.E.S. et un peu plus de deux fois celle du benzoate d'œstradiol. La durée d'action de ce dernier n'est pas tout à fait deux fois plus longue que celle du D.E.S.

Activité comparée du D.E.S. (11, 55).

PAR VOIE ORALE :

L'activité du D.E.S. est environ :
Vingt-cinq fois celle de l'œstrone ;
Six fois celle du benzoate d'œstradiol ;
Egale à celle de l'éthinyl œstradiol.

PAR VOIE SOUS-CUTANÉE :

Le D.E.S. est environ :
Trois fois plus actif que l'acétate de D.E.S. ;
Deux fois plus actif que le dipropionate de D.E.S. ;
Trois fois plus actif que l'œstrone ;
Egal au benzoate d'œstradiol.

MODE D'ADMINISTRATION EXPERIMENTALE

Au cours des essais biologiques que nous venons de décrire, le D.E.S. a été introduit chez l'animal sous de nombreuses formes et par différentes voies.

PAR VOIE BUCCALE :

C'est la voie la plus importante, étant donné son application clinique.

Le D.E.S. fut donné en poudre, en solution huileuse (huile d'olive ou de sésame), en solution dans le propylène glycol.

PAR VOIE SOUS-CUTANÉE OU INTRA-MUSCULAIRE :

Le solvant fut l'huile d'olive ou de sésame (26, 31, 40, 38). Cette voie s'est montrée très active et parfois mieux tolérée que par la voie orale.

L'effet est ici fréquemment dissocié : l'action est plus marquée sur le col que sur le vagin.

PAR VOIE INTRA-VÉINEUSE :

Elle fut peu employée, et semble devoir rester dans le domaine purement expérimental (24).

PAR IMPLANTATION DE CRISTAUX :

Ce mode d'administration avait déjà été employé pour la folliculine (53, 54). L'implantation sous-cutanée d'un cristal de D.E.S. réalise une diffusion lente et continue du produit (33, 34, 51).

PAR VOIE INTRA-VAGINALE :

Cette voie est extrêmement active (douze fois supérieure à l'œstrone, mais l'effet est nettement dissocié et l'action est essentiellement locale (27, 29).

CLINIQUE

Le premier travail clinique sur l'effet du di-éthylstilbène est celui de GULDBERG (57), qui, chez une femme castrée, produisait un cycle menstruel avec 20 mgr. de D.E.S., suivis de 30 unités cliniques de progestérone (30 mgr.).

Mais les deux études fondamentales furent publiées par WINTERTON et Mac GREGOR (58) et BISHOP, BOYCOTT, ZUCKERMANN (32), à l'instigation du *Therapeutic Trials Committee of Medical Research Council*.

Depuis, de nombreuses publications virent le jour tant en France qu'à l'étranger.

Emploi en gynécologie.

AMÉNORRHÉE.

a) *Aménorrhée primaire*. — BISHOP, BOYCOTT, ZUCKERMANN (19) ont employé le di-éthylstilbène dans deux cas d'aménorrhée primaire. Ils ont obtenu une fois un résultat caractérisé par le « with-drawal-bleeding » (1), une augmentation du volume du col utérin

(1) Hémorragie utérine se produisant au cours du traitement.

et des seins et une prolifération de l'endomètre. Ceci après échec avec le benzoate d'œstradiol. Dans l'autre cas, aucun résultat.

KELLAR et SUTHERLAND (47), de leur côté, n'ont obtenu que des échecs dans le traitement de l'aménorrhée primaire.

Les doses employées par ces auteurs variaient de 14 à 20 mgr.

On ne saurait tirer de ces échecs des conclusions définitives, car l'origine des aménorrhées primaires est multiple. Elles peuvent être dues tant à des troubles polyhormonaux qu'à des insuffisances de réceptivité locale, etc... Toutes choses étant égales, on ne saurait demander au di-éthyl-stilbène que l'instauration d'un cycle dans les cas d'insuffisance folliculaire.

b) *Aménorrhée secondaire.* — La plupart des auteurs sont d'accord sur l'efficacité du di-éthyl-stilbène dans les aménorrhées secondaires (49, 32, 45, 47, 59). La conclusion de l'ensemble de ces travaux est que le D.E.S., administré *per os*, aux doses totales de 10 à 20 mgr., étagées sur 10 jours, déclenche le plus souvent l'apparition d'un « with-drawal-bleeding » et le retour fréquent à un cycle normal. Dans certains cas, ces thérapeutiques ont dû être répétées plusieurs mois durant, pour arriver à un succès définitif.

OLIGOMÉNORRHÉE.

Les mêmes auteurs ont remarqué que dans les oligoménorrhées, les doses employées devaient être moins

dres et descendre quelquefois à 1 mgr. pendant 10 jours afin d'éviter chez certains sujets, particulièrement sensibles à cette médication, l'augmentation excessive des règles.

MORICARD (52) apporte deux ordres de faits nouveaux :

1° L'apparition de glaires translucides, chez les femmes castrées gardant un moignon utérin plus ou moins important ;

2° La reviviscence des greffes par le di-éthyl-stilbène.

DYSMÉNORRHÉE.

Les facteurs étiologiques de la dysménorrhée sont si nombreux, qu'il est peu probable que toutes les malades répondent à la même ligne de conduite thérapeutique. Mais il semble que tous les auteurs soient d'accord sur le fait que le di-éthyl-stilbène ait une action locale (49) se traduisant par une hyperhémie régionale : col turgescent, hypervascularisé, corps utérin augmenté de volume. Les doses employées ont été en moyenne de 3 à 5 mgr. par jour et pendant 3 jours consécutifs avant la date présumée des règles (quant à nous, nous faisons une réserve expresse sur la posologie et sur ce mode d'administration du di-éthyl-stilbène) (voir plus loin).

HYPOPLASIE GÉNITOMAMMAIRE.

1° *Hypoplasie utérine.* — BUSCHEBECK et HAUSKNECHT, EHRRARHARDT et ses collaborateurs décrivent

un redressement du corps utérin chez les malades présentant une hyperantéflexion et une modification du col qui prend une couleur et une vascularisation normales.

Hypoplasie mammaire. — On obtient généralement par le di-éthyl-stilbène une augmentation parfois douloureuse du volume des seins. Il y a prolifération de l'épithélium glandulaire.

AVORTEMENT ET DÉCLENCHEMENT DU TRAVAIL.

Alors que les folliculines ont une action inconstante et discutée dans la production de l'avortement et le déclenchement du travail, le D.E.S., lui, ne paraît avoir aucune action dans ces processus, même à doses massives (47).

LACTATION.

A la dose de 5 mgr. par jour pendant 3 jours, *per os*, on obtient une inhibition durable de la lactation, comme par les folliculines (47, 66, 63, 64).

MÉNOPAUSE.

1° *Signe fonctionnel.* — Le di-éthyl-stilbène agit d'une façon presque élective sur les bouffées de chaleur (47, 49, 58, 66) et sur l'irritabilité (58) à la dose de 2 mgr. par jour pendant 10 jours consécutifs.

L'action sur les troubles du sommeil, et certaines asthénies ménopausiques, est beaucoup moins constante (58). L'amélioration des troubles fonctionnels se

rencontre aussi bien au cours des ménopauses chirurgicales que des ménopauses naturelles. Mais c'est surtout dans ces dernières que l'on peut rencontrer des signes d'intolérance (32).

L'action du di-éthyl-stilbène est comparable à celle de l'œstrone, comme le prouvent les biopsies et la réapparition du glycogène (44).

Mais tous les auteurs insistent sur la nécessité de continuer le traitement avec le minimum d'interruption pour obtenir de bons résultats (44, 49).

2° *Troubles trophiques.* — Là encore le di-éthyl-stilbène donne des résultats comparables à ceux obtenus avec l'œstrone.

Il y a modification rapide de la vulve climatérique (32).

Dans les prurits vulvaires avec des doses quotidiennes de 6 mgr. *per os* (58) ou de 5 mgr. par voie intramusculaire (49), on obtient des résultats favorables, même au cours des prurits gravidiques et diabétiques (45).

Les leucoplasies vulvaires sont rapidement guéries, comme le montrent les examens histologiques (47).

Des résultats analogues sont obtenus au cours des vaginites à trichomonas (49) et des vaginites séniles. Les examens histologiques montrent une mucification nette (49).

D'autre part, les petites cellules rondes caractéristiques de la ménopause sont remplacées par de grandes cellules plates kératinisées (32).

Enfin le kraurosis est nettement amélioré (32, 47).

Telles sont très brièvement résumées les applications gynécologiques du di-éthyl-stilbène, mais il faut savoir que ce produit a été utilisé à d'autres fins.

AUTRES EMPLOIS CLINIQUES.

Le di-éthyl-stilbène présente expérimentalement une action élective sur la circulation périphérique (60) aussi l'a-t-on employé au cours de certains troubles circulatoires.

Les résultats furent très favorables (62) au cours des acroparesthésies, des acrosyncopes et des artérites. Le di-éthyl-stilbène neutralise les effets de l'ergotamine.

De même COBET et RATSCHOW (62) eurent de bons résultats au cours de coronarites.

Au cours de certains rhumatismes (61, 62), les douleurs ont rapidement cédé.

Enfin les névralgies de la ménopause, en particulier les névralgies faciales, ont été améliorées (45).

OBSERVATIONS

Notre expérimentation ne s'étend que sur quelques mois, et il serait imprudent de vouloir en tirer des conclusions définitives.

Il nous a semblé que si la posologie avait une grande importance, les modalités de la prescription en ont une, plus essentielle encore.

Notre expérimentation clinique a porté presque essentiellement sur des cas de disfonctions hypophyso-génitales : aménorrhées, dysménorrhées, troubles climatiques, etc..., et dont nous rapportons succinctement les observations :

OBS. n° 1. — *Oligoménorrhée.*

Mme Dau..., 35 ans, vient consulter pour troubles digestifs, bouffées de chaleur, dysménorrhée.

L'examen gynécologique montre un petit col infantile, mal vascularisé, sans glaires (12^{me} jour du cycle), règles rares, sans caillots, avec douleurs pelviennes, obligeant la malade à s'aliter le premier jour.

Traitement : Di-éthyl-stilbène, 2 mgr. par jour du 10^{me} au 20^{me} jour du cycle.

Les règles arrivent au 28^{me} jour, plus abondantes (durée : 4 jours au lieu d'un jour), mais tout aussi douloureuses.

Légers lignes d'intolérance, au début du traitement, qui disparaissent dès le 3^{me} jour et qui se caractérisent par l'asthénie et un discret état nauséeux.

OBS. n° 2. — *Dysménorrhée, Oligoménorrhée.*

Mme Rig..., 43 ans, vient consulter pour dysménorrhée et syndrome hépato-ovarien.

L'examen révèle l'existence d'un fibrome antérieur interstitiel, gros comme une orange. La folliculinurie dépasse 250 unités par litre.

Traitement : di-éthyl-stilbène du 10^{me} au 20^{me} jour, à raison de 2 mgr. par jour.

Dès le 2^{me} jour, grosse crise de cholécystite avec pérécholécystite, vomissements, fièvre, etc...

La malade continue néanmoins la médication et les troubles s'amendent progressivement pour disparaître avec la fin du traitement. Les règles suivantes surviennent 8 jours après la fin du traitement, à la date prévue. Elles sont nettement plus abondantes et moins douloureuses.

Ces signes d'intolérance nous paraissent rattachables à un état d'insuffisance hépatique avéré et, d'autre part, à l'hyperfolliculinisme pré-ménopausique. C'est le cas type où l'on risque de rencontrer des accidents avec le di-éthyl-stilbène.

OBS. n° 3. — *Aménorrhée secondaire.*

Mlle W..., 21 ans, vient consulter pour aménorrhée datant de 11 mois, après excès sportif.

Réglée à 13 ans, peu abondamment, sans troubles pré ou post menstruels. L'examen gynécologique n'a pas pu être pratiqué. La malade a reçu précédemment divers opothérapiques (extraits ovariens, hypophysaires, etc...) sans résultat. Nous prescrivons du di-éthyl-stilbène à la dose de 2 mgr. par jour du 10^{me} au 20^{me} jour du cycle présumé.

Au premier mois, pas de résultat. Au deuxième mois, 7 jours après la fin du traitement, réapparition des règles. Au troisième mois, même traitement et mêmes excellents résultats. Depuis, menstruation normale. Aucun incident d'intolérance.

OBS. n° 4. — *Dysménorrhée.*

Mlle Bi..., 17 ans, vient consulter pour dysménorrhée, retard de 10 à 20 jours.

Premières règles à 12 ans, sang rouge avec caillots. L'examen gynécologique n'a pu être pratiqué.

Di-éthyl-stilbène, 2 mgr. par jour, du 18^{me} au 20^{me} jour du cycle.

Les règles arrivent au 28^{me} jour (withdrawal-bleeding) (probable), indolores et d'abondance normale.

Le mois suivant, même traitement et mêmes résultats. Aucun incident d'intolérance.

OBS. n° 5. — *Aménorrhée secondaire, dysménorrhée.*

Mlle Tie..., 14 ans, vient consulter pour arrêt de règles datant de 5 mois. Précédemment dysménorrhée avec per-

te abondante de sang rouge. L'examen ne révèle rien de particulier.

Traitement : di-éthyl-stilbène, 18^{me} au 28^{me} jour du cycle présumé (2 mgr. par jour).

Au 29^{me} jour, apparition de règles, durant 4 jours, non douloureuses. Le mois suivant D.E.S. du 10^{me} au 20^{me} jour du cycle, mêmes résultats.

Aucun incident.

OBS. n° 6. — *Dysménorrhée, polyménorrhée.*

Mme Ro..., 37 ans, se plaint de dysménorrhée avec polyménorrhée, gros utérus mou et rétroversé, paramètres partiellement bloqués. Régée à 13 ans, rythme de 28 à 30 jours, avec grosse décharge sanguine et caillots. N'a pas été influencée par des préparations de corps jaune.

Seins gros et douloureux pré-menstruels.

Traitement : di-éthyl-stilbène (2 mgr.) du 10^{me} au 20^{me} jour du cycle. Etat nauséux, asthénie et lassitude qui s'amende au 4^{me} jour.

Amélioration de la dysménorrhée, flux sans caillots.

OBS. n° 7. — *Dysménorrhée, hypoménorrhée.*

Mme Beau..., 30 ans, se plaint de dysménorrhée et d'oligoménorrhée. Régée à 12 ans. Rythme 28/4 au début. Actuellement 28/2 : sang clair, puis noir, état nauséux pré-menstruel. Petit col pâle, utérus rétrofléchi, immobile.

Traitement : di-éthyl-stilbène, à raison de 2 mgr par jour du 10^{me} au 20^{me} jour du cycle.

Les règles reviennent normales le 28^{me} jour, le corps se redresse. Aucun incident.

OBS. n° 8. — *Dysménorrhée, oligoménorrhée.*

Mlle Ra... 36 ans, vient pour dysménorrhée et diminution progressive des pertes, depuis une grossesse datant de 5 ans. Réglée à 12 ans. Cycle 33/34 jours : sang noir avec caillots.

Gros utérus mou, rétroversé, petit fibrome antérieur.

Traitement : di-éthyl-stilbène (2 mgr.) du 20^{me} au 30^{me} jour, règles abondantes et indolores. Redressement de l'utérus. Pas d'incident thérapeutique.

OBS. n° 9. — *Dysménorrhée, retards.*

Mme Eb..., 34 ans, vient pour dysménorrhée et retards menstruels. Acné pré-menstruel.

Réglée à 12 ans, rythme 28/6. Dérégulée depuis une grossesse survenue en 1928. Hémorragie en cascade et retards progressifs.

Gros utérus polyfibromateux.

Traitement : di-éthyl-stilbène (2 mgr.) du 10^{me} au 20^{me} jour du cycle, état nauséux les trois premiers jours, qui va en diminuant. Règles le 28^{me} jour abondantes, moins douloureuses.

OBS. n° 10. — *Troubles circulatoires et vaso-moteurs après hystérectomie.*

Mme Ka... 27 ans, consulte pour des troubles vaso-moteurs consécutifs à une hystérectomie subtotale, sans greffe (après torsion de kystes ovariens).

Réglée à 11 ans. A 16 ans crise abdominale douloureuse. A 18 ans torsion de kyste de l'ovaire nécessitant l'intervention. Depuis, la malade prenait chaque mois 10 mgr. de benzoate d'oestradiol. Nous prescrivons 2 mgr.

de D.E.S. du 27 mai au 8 juin 1939. Les troubles disparaissent.

Trois jours après la cessation du traitement, apparition de règles qui durent 4 jours. (WB probable).

Deuxième cure du 16 juin au 25 juin : les règles réapparaissent le 2 juillet et durent 4 jours. A senti une douleur pelvienne comme avant ses règles normales. Congestion mammaire trois jours après le début du traitement. Pas d'incident.

OBS. n° 11.

Mme Bo..., 51 ans, oligoménorrhée, retard et acrosyncope.

Réglée à 17 ans, 28/2. Depuis l'âge de 41 ans, irrégularité, arrêt de 1 an, puis depuis quelques mois, quelques gouttes deux fois par an. De plus, elle présente une acroparesthésie et une acrosyncope. Quelques troubles psychiques, une asthénie assez marquée.

Traitement : di-éthyl-stilbène (2 mgr.), amendement des troubles psychiques, diminution de l'asthénie, aucune influence sur l'acrosyncope. Pas d'incident.

OBS. n° 12. — *Troubles climatériques.*

Mme Go..., 41 ans, opérée en 1934 d'une rétroversion utérine, depuis cette date, bouffées de chaleur, sueurs, vertiges. Réglée à 18 ans, rythme 28/2.

Traitement : Amélioration des bouffées de chaleur, suppression des vertiges et des sueurs. Incidents : nausées pendant les deux premiers jours, ayant disparu au 3^{me} jour.

OBS. n° 13. — *Aménorrhée secondaire.*

Mlle Mo..., 27 ans et demi, règles régulières de 13 ans à 17 ans. A 17 ans, période d'aménorrhée qui dure 4 mois.

Actuellement, retard progressif, puis aménorrhée depuis le 24 avril. Le 1^{er} juillet, essai de WB avec 10 mgr. de di-éthyl-stilbène pendant 5 jours, le 7 juillet, quelques gouttes de sang. Aucun incident.

On prescrit à nouveau du di-éthyl-stilbène du 23 au 2 août.

OBS. n° 14. — *Oligoménorrhée.*

Mme Ar..., 28 ans. Réglée à 12 ans et demi, rythme 30/3.

Traitement : di-éthyl-stilbène du 10^{me} au 20^{me} jour, nausées cédaient au 3^{me} jour. Les règles sont apparues le 8^{me} jour et ont duré 4 jours.

OBS. n° 15. — *Dysménorrhée, retards.*

Mlle Te..., 28 ans, réglée à 15 ans. Depuis un an, elle présente un retard variant de 15 à 20 jours. A l'examen gynécologique : rétroversion.

Traitement : Essai de WB avec des doses de 10 mgr. par jour pendant 3 jours. Nausées. Echec du traitement.

OBS. n° 16. — *Aménorrhée primaire.*

Mlle Bou..., 17 ans, a déjà reçu de nombreux traitements (folliculine et lutéine).

Traitement : du 20 au 30 juin, deux fois 5 mgr. de

di-éthyl-stilbène. Le 21, nausées, le 22 association de di-éthyl-stilbène et d'atropine. Les nausées cessent et le traitement est bien supporté, mais l'aménorrhée persiste et les seins se sont légèrement développés.

OBS. n° 17. — *Troubles climatériques.*

Mme Vo..., 41 ans, instabilité du caractère, oligoménorrhée, céphalées, au moment des règles.

Traitement : di-éthyl-stilbène (2 mgr) du 10^{me} au 20^{me} jour du cycle. Les règles arrivent avec deux jours d'avance et durent 5 jours. Aucune amélioration de la céphalée.

OBS. n° 18. — *Troubles climatériques.*

Mme Ro..., 51 ans, présente des bouffées de chaleur, des vertiges, une tension artérielle à 20 1/2; 10, et des signes de défaillance légère du cœur.

Traitement : Di-éthyl-stilbène, 5 mgr. pendant 5 jours, malgré les signes cardiaques, le traitement est bien supporté et il existe une amélioration notable des signes fonctionnels.

OBS. n° 19. — *Aménorrhée secondaire.*

Mme Che..., 34 ans, réglée à l'âge de 14 ans, les règles ont toujours été douloureuses et le retard de plusieurs jours fréquent. Actuellement, aménorrhée de 7 mois, le 15, le 16 et le 17 juillet, essai de WB avec deux fois 5 mgr. par jour de di-éthyl-stilbène pendant 4 jours. Echec de la thérapeutique.

OBS. n° 20. — *Hypoménorrhée.*

Mlle Gra..., 28 ans, réglée à 14 ans, rythme 25/1 sang noir et leucorrhée intermenstruelle. Instabilité pondérale, hypothyroïdie (M. B. - 28 %), signes de vagotonisme. Crise de constriction laryngée.

Traitement : di-éthyl-stilbène (2 mgr.) par jour du 10^{me} au 20^{me} jour. Dès le deuxième comprimé, vomissements graves intolérance gastrique absolue, céphalée.

La malade interrompt d'elle-même la thérapeutique.

OBS. n° 21. — *Prurit vulvaire.*

Mme Che..., 55 ans. Ménopausée, se plaint de prurit vulvaire et de troubles vaso-moteurs. On prescrit 5 mgr. de di-éthyl-stilbène par jour pendant 4 jours. Le prurit disparaît et les troubles vaso-moteurs s'amendent.

Le mois suivant, même thérapeutique avec succès persistant.

Aucune intolérance.

OBS. n° 22.

Mme Rem..., 49 ans.

Troubles importants de la ménopause.

Troubles vaso-moteurs.

Hypertension.

Nous lui donnons pendant 4 jours consécutifs 5 mgr. de D.E.S..

Dès le premier jour : nausées, vomissements, qui vont en s'accroissant le 2^{me} jour et disparaissent le 3^{me} jour.

Les troubles vaso-moteurs sont beaucoup plus améliorés qu'après les injections de Benzoate d'Œstradiol.

La tension baisse pendant 8 jours, puis revient normale.

OBS. n° 23.

Mme Mil... 34 ans. Oligoménorrhée avec polyménorrhée, à la suite de fausses-couches.

D.E.S. du 10^{me} au 20^{me} jour du cycle : deux milligrammes par jour.

Amélioration du cycle en importance et en régularité.

OBS. n° 24.

Mme Byl... 37 ans. Hypoménorrhée avec obésité.

Règles se faisant de plus en plus rares et devenant de plus en plus pâles.

Passé génital normal.

D.E.S. du 10^{me} au 20^{me} jour du cycle.

Les règles deviennent beaucoup plus importantes et plus colorées.

La malade suit ce traitement pendant trois mois consécutifs : reprise des règles normale.

OBS. n° 25.

Mme Plu... 43 ans. Polyménorrhée pré-ménopausique. Gros utérus polyfibromateux; début de troubles vaso-moteurs.

D.E.S. : 5 mgr. par jour du 2^{me} au 6^{me} jour du cycle.

A la fin du mois : règles normales.

Reprise du même traitement deux mois suivants avec mêmes bons résultats, malgré l'apparition d'un syndro-

me nauséeux fugace mais suivi d'un état prolongé de lassitude.

OBS. n° 26.

Mme Vil..., 48 ans. Troubles vaso-moteurs de la pré-ménopause.

Dérèglement. La malade perd un mois sur deux, parfois un mois sur trois.

D.E.S. du 10^{me} au 20^{me} jour. Grosse réaction d'intolérance digestive au 2^{me} jour, allant en s'atténuant au 4^{me} jour, mais suivie d'un état de lassitude prolongée.

Les troubles vaso-moteurs disparaissent; les règles reviennent normales au bout du 28^{me} jour.

Le mois suivant, aucun traitement : pas de règles.

Le troisième mois, reprise du traitement et réapparition des règles normales.

OBS. n° 27.

Hypoménorrhée chez une myxœdémateuse avec dysménorrhée.

Les règles sont tellement douloureuses que la malade doit s'aliter pendant deux jours chaque mois.

D.E.S. du 20^{me} au 28^{me} jour : deux milligrammes par jour.

La malade, pour la première fois, depuis de nombreux mois, peut vaquer à ses occupations sans s'aliter. Elle a des règles sensiblement normales. Le mois suivant, aucune thérapeutique, réapparition des troubles.

Le troisième mois : D.E.S. au même taux que précédemment avec le même succès thérapeutique.

OBS. n° 28.

Mme Mar... 34 ans.

Castration chirurgicale, à la suite de flegmon du ligament large.

Troubles vaso-moteurs importants, qui ne sont calmés que par l'administration de 10 mgr. de benzoate d'Œtradiol par mois.

D.E.S. pendant 10 jours, 2 mgr. font disparaître les troubles vaso-moteurs et les insomnies plus complètement que la thérapeutique précédente. Aucun phénomène toxique. La malade continue cette médication depuis trois mois avec le même succès. Elle éprouve, toutefois, une certaine lassitude pendant les 8 jours qui suivent la cure.

INCIDENTS THERAPEUTIQUES

Dès l'apparition du di-éthyl-stilbène, BISHOPP, WINTERTON, BUSCHBECK avaient montré la possibilité d'incidents thérapeutiques.

Ceci était en général peu important et l'on était amené à interrompre la médication que dans de rares cas (3 %).

Les auteurs français, au contraire, se sont appesanti sur les incidents et presque toutes leurs malades ont mal toléré le médicament.

Quant à nous, nous n'avons observé jusqu'à présent que 3 cas d'intolérance absolue. Dans quelques autres cas, nous avons observé des incidents légers cédant rapidement lorsque l'on continue le produit.

Description clinique.

Au maximum, dès la prise du di-éthyl-stilbène, apparition de vomissements violents, de nausées, de diarrhées, cédant lorsque la médication est arrêtée. Dans un cas, nous avons eu une réaction vésiculaire. Mais, il faut le dire, ces cas sont exceptionnels (3 %) et dans la majorité ils se rencontrent à la ménopause.

Dans la majorité des cas, lorsque les incidents existent, ce qui est relativement rare (10 %), ils se traduisent par l'apparition :

De légères nausées ne s'accompagnant pas de vomissements ;

Un peu de diarrhée ;

Pollakiurie fréquente.

Tous ces phénomènes cèdent en général le troisième jour, lorsque l'on continue le di-éthyl-stilbène.

Il est très fréquent de noter un certain degré d'asthénie qui, le plus souvent, persiste pendant toute la durée du traitement, et qui ne cède que lorsque le produit est arrêté.

Critique des incidents.

Nous n'avons observé ces incidents que dans des cas bien précis (observations n^{os} 1, 2, 6, 9, 12, 15, 16, 20) et l'on voit que ces incidents sont survenus dans la majorité des cas, soit chez des hypervagotomiques, soit chez des hyperfolliculiniques, particulièrement au cours de la pré-ménopause. Dans ce dernier cas, la prescription du di-éthyl-stilbène exige une connaissance précise de l'état utérin et des émonctoires de chaque malade. Ceci corrobore entièrement avec la statistique de BISHOPP qui a eu 20 % d'incidents chez les femmes à la ménopause, alors qu'il n'en avait aucun dans les autres cas.

Et ceci nous a amené à insister sur la notion d'intolérance si bien décrite par TZAECK et que le di-éthylstilbène met particulièrement en lumière.

En effet, il n'y a aucun parallélisme entre l'importance des doses et celle des incidents thérapeutiques. On ne saurait les comparer avec les doses massives expérimentales. Lorsque l'intolérance se manifeste, elle le fait dès le début et tend à s'amender si l'on poursuit la médication. Elle varie suivant le moment où le di-éthylstilbène est absorbé, suivant la façon dont le médicament est enrobé et nous avons tenu à faire nos essais avec des produits dont l'enrobage nécessitait un séjour de plus de 90 minutes dans le tractus digestif avant d'être dissout, pour éviter un contact gastrique irritant.

Enfin, l'effet du di-éthylstilbène sur le sympathique nous a incité dans certains cas à employer l'atropine ou ses succédanés avec les dragées de di-éthylstilbène. Ainsi, nous avons vu les petits incidents nauséux disparaître aussitôt après la prise des dérivés de la belladone.

POSOLOGIE

Les résultats de notre expérimentation clinique nous ont amené aux posologies suivantes :

1° *Posologie standard* : 2 mgr. par jour en deux prises (matin et soir), loin des repas, du huitième au dix-huitième jour, à compter du premier jour des règles.

2° *Posologies particulières :*

a) Lorsque l'on recherche un effet entraînant une hémorragie immédiate (with-dawal-bleeding), on prescrit le di-éthyl-stilbène pendant les 3 jours précédant les règles présumées, à raison de 5 mgr. par jour.

b) Lorsque l'on désire inhiber l'hypophyse, dans certains cas de déséquilibre hypophysovarien, on donne, dès le deuxième jour des règles et pendant 4 jours, 3 mgr. par jour.

c) En cas de dysménorrhée par hypoplasie utérine, une dose de 5 mgr. de di-éthyl-stilbène la veille des règles.

d) Enfin, des certaines oligoménorrhées on aura intérêt à réduire la dose à 1 mgr. par jour pendant 10 jours, afin d'éviter des hémorragies trop abondantes.

CONCLUSIONS

I. — Le 4-4' di-hydroxy- α - β -di-éthyl-stilbène, substance œstrogène synthétique, active par voie buccale, reproduit, tant en expérimentation qu'en clinique, tous les effets des folliculines.

II. — Des 28 observations cliniques que nous avons faites chez diverses malades pendant plusieurs mois, nous pouvons conclure que les indications majeures du di-éthyl-stilboestrol sont les dysménorrhées et les oligoménorrhées qui, le plus souvent, sont associées chez les malades.

III. — En cas d'infantilisme utérin, le D.E.S. exerce une action directe sur la maturation génitale. D'ailleurs, nous avons pu constater dans quatre cas un redressement de l'hyper-antéflexion utérine (infantilisme utérin).

IV. — Dans les aménorrhées primaires, dont nous n'avons observé qu'un cas, le D.E.S. est resté sans effet, du moins dans les trois mois du traitement. Cependant, chez cette malade, nous vîmes un développement progressif des seins.

V. — Les aménorrhées secondaires répondent mieux au traitement, à la condition de retrouver la cyclicité normale et de prescrire le D.E.S. du dixième au vingtième jour du cycle présumé. Les résultats se manifestent le plus souvent au premier mois, parfois au deuxième. Dans la majorité des cas, le cycle se reproduit spontanément. En cas d'échec, la ligne thérapeutique consistera à reproduire un *with-drawal-bleeding* par l'association à notre mode d'administration habituel de trois doses de 5 mgr. les trois jours précédant la date présumée des règles.

VI. — Au cours de la ménopause, le D.E.S. exerce une action élective sur les troubles fonctionnels. Quant aux troubles trophiques, nous n'avons pas traité suffisamment de sujets pour nous faire une opinion définitive. Cependant, dans un cas de prurit vulvaire, nous avons obtenu une amélioration très rapide.

VII. — Les incidents thérapeutiques sont peu nombreux et concordent en cela avec les observations des auteurs anglais :

10 % d'incidents bénins (asthénie, nausées) disparaissent si l'on continue le traitement et affectent surtout les femmes à la pré-ménopause ou à la ménopause.

3 % d'accidents plus graves (intolérance gastrique totale) cessent dès la fin du traitement.

VIII. — Extrêmement actif par voie buccale, et d'un emploi pratique, le D.E.S. nous paraît donc un appoint thérapeutique précieux dans les troubles dysovariens. Mais comme tout agent thérapeutique puissant, il nécessite un diagnostic étiologique précis et une observation clinique minutieuse, afin d'éviter certains déboires qu'on lui a attribués primitivement.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
VILLARET.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. VARANGOT. — Lettre à l'éditeur, *Lancet*, 4.2.39, p. 296.
2. BISHOP. — Réponse à M. VARANGOT. *Lancet*, 11.2.39, p. 354.
3. WINTERTON. — Réponse à M. VARANGOT. *Lancet*, 18.2.39, p. 416.
4. DODDS et LAWSON. — *Nature*, 1936, **137**, p. 996.
5. — *Nature*, 1937, **138**, p. 627.
6. — *Nature*, 1937, **139**, p. 1068.
7. DANSI, MORELLI, SEMPRONJ. — *Bioch. e Ter. Sper.* **24**, 1937, p. 282.
8. CAMPBELL, DODDS, LAWSON. — *Nature*, 1938. **141**, p. 78.
9. SERINI et STEINRUCK. — *Naturwiss*, 1937. **42**, p. 682.
10. DODDS, GOLBERG, LAWSON, ROBINSON. — *Nature*, 1938. **141**, p. 247.
11. KREITMAIR et SIECKMANN. — *Klin. Wsch.*, 1939. **5**, p. 156.
12. DODDS, GOLBERG, LAWSON, ROBINSON. — *Nature*, 1938. **142**, p. 211.
13. — *Nature*, 1938. **142**, p. 34.
14. MAC-DONALD et ROBSIN. — *St. Path. Bact.*, 1939. **48**, p. 95.
15. ROBSON. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938. **38**, p. 153.

16. ROBSON, SCHONBERG. — *Nature*, 1937. **140**, p. 196.
17. ROBSON. — *J. Of. Physiol.*, 1938. **92**, p. 401.
18. HAIN. — *Brit. Med. J.*, 19.11.38, p. 1043.
19. DODDS, FITZGERALD, LAWSON. — *Nature*, 1937. **11**,
p. 772.
20. M. TRANCOU-RAINER et O. VLADUTIU. — *Ac. de Méd.
de Roumanie*, 7.12.38.
21. MOSSINI. — *Boll. Soc. Ital. Bio. Sper.*, 1937. **12**, p.
231.
22. ZONDEX-BERGMANN. — *Bioch. J.*, 1938, **32**, p. 641.
23. DODDS. — *Monde et Médecine*, Mars 1939, p. 3.
24. LOESER. — *Klin. Wschr.*, 1939. **18**, p. 346.
25. W. GRAB. — *Münch Med. Wschr.* **86**, p. 436, 1939.
26. E.-C. DODDS, W. LAWSON et R.-L. NOBLE. — *Lancet*,
18.6.38, p. 1389.
27. A. PALMER et S. ZUCKERMANN. — *Lancet*, 22.4.39, p.
933.
28. R. MORICARD. — *Ann. d'Endocrinol.*, 1939. T. I, n° 3.
29. J. FREUD. — *Acta Brevia Neerlandia*. **9**, p. 11, 1939.
30. P. DE FREMERY et M.-C. GEERLING. — *Acta Brevia
Neerlandia*. **9**, p. 17-39.
31. A.-S. PARKES, E.-C. DODDS et R.-L. NOBLE. — *The
British Med. J.*, 10.9.38, p. 557.
32. P.-M.F. BISHOP, M. BOYCOTT et S. ZUCKERMANN. —
Lancet, 7-1-39, p. 5.
33. S.-J. FOLLEY et H.-M. SCOTT WATSON. — *Lancet*,
20.8.38, p. 423.
34. P. DE FREMERY. — *Arch. Neerl. Zool. III, Suppl.* **48**,
1938.
35. J.-H. GAARENSTROOM. — *Acta brevica Neerlandia*. **9**,
p. 13, 1939.
36. V. DANTCHAKOFF. — *C. R. Ac. Sciences*, **200**, 1935.
37. O. MULBOCK. — *Acta brevica Neerlandia*. **9**, p. 7, 1939.
38. A. LACASSAGNE. — *C. R. Soc. Biol.*, **129**, p. 641, 1938.

39. R. TISLOWITZ. — *Acta brevia Neerlandia*, 2, p. 15, 1939.
40. R.-L. NOBLE. — *J. Physiol.* 94, p. 177, 1938.
41. R.-L. NOBLE. — *Lancet*, 26.11.38, p. 1249.
42. E. WOLFF. — *C. R. Acad. Sciences*, 8.5.39.
43. A. LIPSCHUTZ et L. VARGAS. — *Lancet*, 10.6.39, p. 1313.
44. J. VARANGOT. — *Presse Médicale*, n° 38, p. 725, 1939.
45. K. EHRHARDT, H. KRAMANN et H. SCHAEFER. — *Münch. Med. Wschr.* 86, p. 261, 1939.
46. WILSTAETTER et ROHDEWELD. — *Z. Phys. Ch.* 225, p. 103, 1934.
47. R.-J. KELLAR et J. KENNETH-SUTHERLAND. — *The J. Of. Obst. and Gyn. of the Brit. Empire*, 2-39. Vol. 46, p. 1.
48. SMITH and SMITH. — *Amer. J. Obst. and Gyn.*, 1938, 36, p. 769.
49. H. BUSCHBECK et K. HAUSKNECHT. — *Klin. Wschr.* 18, 4.2.39, p. 160.
50. E. IACOBSEN. — *Endokrinologie*, 21, p. 20, 1938.
51. R.-L. NOBLE. — *Lancet*, 26.7.38 p. 192.
52. R. MORICARD et E. SAULNIER. — *Ann. d'Endokrinologie*, T. I, n° 2, p. 215, 4.39.
53. DEANESLY et PARKES. — *Proc. Roy. Soc. B.* 1937, 24, p. 279.
54. R. COMTE. — *Schemas*, Juin 39. 11.
55. ROBSON, SCHONBERG et AHMAD, FAHIM. — *Nature*, 1938, 148, p. 557.
56. LOESER. — *Brit. Med. Journ.* 1, 7.6.39, p. 13.
57. GULBERG. — *Ugeskr. Læg.*, 1938, p. 854.
58. W.-R. WINTERTON et T.-N. MAC GREGOR. — *The Brit. Med. Journ.*, 10.1.39, 1, p. 10.
59. Editorial de *The Lancet Chimiothérapie Gynécologique*. — *Lancet*, 14.1.39, p. 97.

60. R. COBET, RATSCHOW, STECKNER. — *Klin. Wschr.*, 1939, **3**, p. 278.
61. HOFFMANN. — *Geburtsch. u. Frauenheilk*, janv. 1939.
62. COBET, RATSCHOW. — *Klin. Wschr.* **10**, 11 mars 1939,
63. DODDS. — *The Practitioner*, **142**, mars 1939, p. 309.
64. LOESER. — *Klin. Woch.* **10**, 11 mars 1939, p. 346.
65. VARANGOT. — *Bull. Soc. Gynécol. et Obst.*, Paris, **3**,
6 mars 1939, p. 160.
66. GREENE et DOOR. — *Endocrinology*, **24**, n° 4, avril
1939, p. 577.
67. BRUHL. — *Münch. Med. Woch.* **15**, 14.4.39, p. 582.

